



## DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN.....	II
PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI.....	IV
KATA PENGANTAR.....	V
DAFTAR ISI.....	VIII
DAFTAR TABEL.....	X
DAFTAR GAMBAR.....	XI
DAFTAR LAMPIRAN.....	XIII
DAFTAR SINGKATAN.....	XIV
ABSTRAK.....	XVII
ABSTRACT.....	XVIII
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	6
C. Tujuan Penelitian.....	7
D. Manfaat Penelitian.....	8
E. Keaslian Dan Kebaruan Penelitian.....	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	12
A. Human Papillomavirus.....	12
A.1 Pengertian human papillomavirus.....	12
A.2 Patogenesis infeksi human papillomavirus.....	13
A.3 Manifestasi klinis infeksi human papillomavirus.....	17
A.4 Terapi infeksi human papillomavirus.....	19
B. Mikrobiom.....	21
B.1 Pengertian mikrobiom.....	21
B.2 Supernatan <i>Lactobacillus</i> .....	22
C. 5-Fluorouracil.....	26
D. Galur sel HeLa dan galur sel CaSki.....	29
D.1 Pengertian galur sel HeLa dan galur sel CaSki.....	29
D.2 Penilaian ekspresi p53 pada galur sel HeLa dan galur sel CaSki.....	31



D.3 Penilaian ekspresi E2F pada galur sel HeLa dan galur sel CaSki	32
D.4 Penilaian aktivitas sitotoksik supernatan <i>Lactobacillus rhamnosus</i> dan 5-Fluorouracil pada galur sel HeLa dan galur sel CaSki	33
D.5 Penilaian ekspresi gen E6/E7 pada galur sel HeLa dan galur sel CaSki menggunakan RT-PCR	34
E. Landasan Teori	34
F. Kerangka Teori	36
G. Kerangka Konsep	37
H. Hipotesis	38
BAB III METODE PENELITIAN	39
A. Rancangan Penelitian	39
B. Populasi dan Subyek Penelitian	39
C. Lokasi dan Waktu Penelitian	41
D. Variabel Penelitian	41
E. Definisi Operasional Variabel	42
F. Prosedur Penelitian	44
F.1 Pengumpulan Alat, Bahan Penelitian dan Prosedur Penelitian	44
F.1.1 Alat	44
F.1.2 Bahan Penelitian	45
F.2 Propagasi sel, panen dan subkultur	46
F.3 Pembuatan supernatan <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	47
F.4 Uji sitotoksitas dengan MTT Assay	48
F.5 Penghitungan E6 dan E7 dengan relative RT-PCR	51
F.6 Pewarnaan <i>immunocytochemistry</i> p53 dan E2F	54
G. Analisis Statistik	56
H. Etika Penelitian	56
I. Alur Penelitian	57
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	58
A. Uji Sitotoksitas	58
A.1. Uji Sitotoksitas 5-FU terhadap galur sel HeLa dan sel CaSki	58



A.2. Uji Sitotoksitas supernatan <i>Lactobacillus rhamnosus</i> terhadap galur sel HeLa dan sel CaSki.....	63
A.3. Uji Sitotoksitas kombinasi 5-FU dan supernatan <i>L.rhamnosus</i> terhadap galur sel HeLa dan sel CaSki.....	68
A.4. Perbandingan uji sitotoksitas 5-FU dan supernatan <i>L.rhamnosus</i> terhadap galur sel HeLa dan sel CaSki.....	72
B. Pengaruh 5-FU dan supernatan <i>L.rhamnosus</i> terhadap ekspresi gen <i>E6 E7</i> pada galur sel HeLa dan sel CaSki.....	74
C. Pengaruh 5-FU dan supernatan <i>L.rhamnosus</i> terhadap ekspresi p53 dan E2F pada galur sel HeLa.....	80
D. Pengaruh 5-FU dan supernatan <i>L.rhamnosus</i> terhadap ekspresi p53 dan E2F pada galur sel CaSki.....	84
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	89
A. Kesimpulan.....	89
B. Saran.....	90
DAFTAR PUSTAKA.....	91
LAMPIRAN.....	103



## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian terdahulu tentang supernatan <i>Lactobacillus</i> dan 5-FU .....	10
Tabel 2. <i>Datasheet</i> HeLa 229 (ATCC®CCL-2.1TM) .....	30
Tabel 3. <i>Datasheet</i> CaSki EP-CL-0048 .....	31
Tabel 4. Pengenceran larutan 5-Flourouracil .....	49
Tabel 5. Pengenceran supernatan <i>Lactobacillus rhamnosus</i> .....	49
Tabel 6. Pengenceran dosis kombinasi 5-FU dan supernatan <i>L.rhamnosus</i> .....	50
Tabel 7. Primers dan probe yang digunakan pada qPCR 7500 AmpliTaq Gold 360 Master Mix kit .....	54
Tabel 8. Hasil ekspresi gen E6 dan E7 sel HeLa yang diberi pelakuan .....	75
Tabel 9. Hasil ekspresi gen E6 dan E7 sel CaSki yang diberi pelakuan .....	79



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patogenesis kanker serviks terkait infeksi HPV.....	13
Gambar 2. Struktur Genom HPV 16.....	14
Gambar 3. Patogenesis infeksi HPV.....	17
Gambar 4. Gambaran klinis kondiloma akuminata.....	18
Gambar 5. Perubahan molekular sel kanker dengan pemberian supernatan <i>Lactobacillus sp</i> .....	25
Gambar 6. Farmakologi mekanisme 5-FU.....	28
Gambar 7. Gambaran mikroskopis ICC E2F-1 pada sel otot jantung.....	33
Gambar 8. Kerangka teori.....	36
Gambar 9. Kerangka konsep.....	37
Gambar 10. Desain <i>96-well plate</i> perlakuan tunggal pada galur sel HeLa dan galur sel CaSki.....	48
Gambar 11. Desain <i>96-well plate</i> perlakuan kombinasi pada galur sel HeLa dan galur sel CaSki.....	50
Gambar 12. Desain <i>6-well plate Immunocytochemistry</i> p53 dan E2F galur sel HeLa dan galur sel CaSki.....	55
Gambar 13. Diagram Alur penelitian.....	57
Gambar 14. Pengaruh 5-FU terhadap persentase viabilitas sel CaSki.....	59
Gambar 15. Pengaruh 5-FU terhadap persentase viabilitas sel HeLa.....	59
Gambar 16. Penghitungan nilai inhibitory concentration 50 (IC <sub>50</sub> ) 5-FU terhadap sel HeLa.....	60
Gambar 17. Penghitungan nilai inhibitory concentration 50 (IC <sub>50</sub> ) 5-FU terhadap sel CaSki.....	61
Gambar 18. Pengaruh konsentrasi tertentu 5-FU terhadap persentase viabilitas sel HeLa.....	62
Gambar 19. Pengaruh konsentrasi tertentu 5-FU terhadap persentase viabilitas sel CaSki.....	63



Gambar 20. Pengaruh supernatan <i>L.rhamnosus</i> terhadap persentase viabilitas sel HeLa .....	64
Gambar 21. Pengaruh supernatan <i>L.rhamnosus</i> terhadap persentase viabilitas sel CaSki .....	65
Gambar 22. Penghitungan nilai inhibitory concentration 50 (IC50) supernatan <i>L.hamnosus</i> terhadap sel HeLa .....	66
Gambar 23. Penghitungan nilai inhibitory concentration 50 (IC50) supernatan <i>L.rhamnosus</i> terhadap sel CaSki .....	66
Gambar 24. Pengaruh konsentrasi tertentu supernatan <i>L.rhamnosus</i> terhadap persentase viabilitas sel HeLa .....	67
Gambar 25. Pengaruh konsentrasi tertentu supernatan <i>L.rhamnosus</i> terhadap persentase viabilitas sel CaSki .....	68
Gambar 26. Perbandingan persentase viabilitas sel HeLa pada kelompok yang mendapatkan 5-FU10 µg/ml, supernatan <i>L.rhamnosus</i> (S.LCR) 60% v/v, dan kombinasi 5-FU dengan S.LCR berbagai dosis .....	69
Gambar 27. Perbandingan persentase viabilitas sel HeLa pada kelompok yang mendapatkan 5-FU 10 µg/ml, supernatan <i>L.rhamnosus</i> (S.LCR) 60% v/v, dan kombinasi 5-FU dengan S.LCR berbagai dosis .....	70
Gambar 28. Pengaruh 5-FU 10 µg/ml dan supernatan <i>L.rhamnosus</i> (S.LCR) 60% v/v terhadap persentase viabilitas sel HeLa .....	73
Gambar 29. Pengaruh 5-FU 10 µg/ml dan supernatan <i>L.rhamnosus</i> (S.LCR) 60% v/v terhadap persentase viabilitas sel CaSki .....	74
Gambar 30. Pengaruh 5-FU dan supernatan <i>L.rhamnosus</i> (S.LCR) terhadap perubahan lipatan ( <i>fold change</i> ) ekspresi gen <i>E6</i> sel HeLa .....	76
Gambar 31. Pengaruh 5-FU dan supernatan <i>L.rhamnosus</i> (S.LCR) terhadap perubahan lipatan ( <i>fold change</i> ) ekspresi gen <i>E7</i> sel HeLa .....	76
Gambar 32. Pengaruh 5-FU dan supernatan <i>L.rhamnosus</i> (S.LCR) terhadap perubahan lipatan ( <i>fold change</i> ) ekspresi gen <i>E6</i> pada sel CaSki .....	78
Gambar 33. Pengaruh 5-FU dan supernatan <i>L.rhamnosus</i> (S.LCR) terhadap perubahan lipatan ( <i>fold change</i> ) ekspresi gen <i>E7</i> pada sel CaSki .....	79



Gambar 34. Pengaruh 5-FU 10 µg/ml dan supernatan <i>L.rhamnosus</i> (S.LCR) 60% v/v terhadap ekspresi protein p53 pada sel HeLa.....	81
Gambar 35. Pengaruh 5-FU 10 µg/ml dan supernatan <i>L.rhamnosus</i> (S.LCR) 60% v/v terhadap ekspresi protein E2F pada sel HeLa.....	83
Gambar 36. Pengaruh 5-FU 10 µg/ml dan supernatan <i>L.rhamnosus</i> (S.LCR) 60% v/v terhadap ekspresi protein p53 sel CaSki .....	85
Gambar 37. Pengaruh 5-FU 10 µg/ml dan supernatan <i>L. rhamnosus</i> (S.LCR) 60% v/v terhadap ekspresi protein E2F pada sel CaSki .....	86



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan MTT 24 jam sel HeLa yang diberi perlakuan dengan 5-FU dan supernatan <i>L.rhamnosus</i> , mean replikasi 1-9.....	103
Lampiran 2. Uji one-way ANOVA yang dilanjutkan dengan post-hoc LSD viabilitas sel HeLa yang diberi perlakuan dengan 5-FU menggunakan SPSS.....	103
Lampiran 3. Perhitungan MTT 24 jam sel CaSki yang diberi perlakuan dengan 5-FU dan supernatan <i>L.rhamnosus</i> , mean replikasi 1-3.....	106
Lampiran 4. Uji one-way ANOVA yang dilanjutkan dengan post-hoc LSD viabilitas sel CaSki yang diberi perlakuan dengan 5-FU menggunakan SPSS.....	107
Lampiran 5. Uji one-way ANOVA yang dilanjutkan dengan post-hoc LSD viabilitas sel HeLa yang diberi perlakuan dengan supernatan <i>L.rhamnosus</i> menggunakan SPSS.....	110
Lampiran 6. Uji one-way ANOVA yang dilanjutkan dengan post-hoc LSD viabilitas sel CaSki yang diberi perlakuan dengan supernatan <i>L.rhamnosus</i> menggunakan SPSS.....	112
Lampiran 7. Perhitungan MTT 24 jam sel HeLa yang diberi perlakuan 5-FU, supernatan <i>L.rhamnosus</i> , dan kombinasi keduanya, mean replikasi 1-18.....	113
Lampiran 8. Uji Kruskal-Wallis, dilanjutkan post-hoc pairwise comparisons menggunakan uji Mann-Whitney dengan koreksi Bonferroni viabilitas sel HeLa yang diberi perlakuan dengan 5-FU, supernatan <i>L.rhamnosus</i> , dan kombinasi keduanya menggunakan SPSS.....	114
Lampiran 9. Perhitungan MTT 24 jam sel CaSki yang diberi perlakuan dengan 5-FU, supernatan <i>L.rhamnosus</i> , dan kombinasi keduanya, mean replikasi 1-18.....	116
Lampiran 10. Uji one-way ANOVA yang dilanjutkan dengan post-hoc LSD viabilitas sel CaSki yang diberi perlakuan dengan 5-FU, supernatan <i>L.rhamnosus</i> , dan kombinasi keduanya menggunakan SPSS.....	116
Lampiran 11. Perhitungan ekspresi gen relative <i>E6</i> sel HeLa, mean replikasi 1-3.....	119
Lampiran 12. Uji one-way ANOVA yang dilanjutkan dengan post-hoc LSD ekspresi gen relative <i>E6</i> sel HeLa.....	119



Lampiran 13. Perhitungan ekspresi gen relative <i>E7</i> sel HeLa, mean replikasi 1-3.....	120
Lampiran 14. Uji one-way ANOVA yang dilanjutkan dengan post-hoc LSD ekspresi gen relative <i>E7</i> sel HeLa.....	120
Lampiran 15. Perhitungan ekspresi gen relative <i>E6</i> sel CaSki, mean replikasi 1-3.....	121
Lampiran 16. Uji one-way ANOVA yang dilanjutkan dengan post-hoc LSD ekspresi gen relative <i>E6</i> sel CaSki.....	121
Lampiran 17. Perhitungan ekspresi gen relative <i>E7</i> sel CaSki, mean replikasi 1-3.....	122
Lampiran 18. Uji one-way ANOVA yang dilanjutkan dengan post-hoc LSD ekspresi gen relative <i>E7</i> sel CaSki.....	122
Lampiran 19. Perhitungan ekspresi p53 sel HeLa, mean replikasi 1-4.....	123
Lampiran 20. Uji one-way ANOVA yang dilanjutkan dengan post-hoc LSD ekspresi p53 sel HeLa.....	123
Lampiran 21. Perhitungan ekspresi E2F sel HeLa, replikasi 1-4.....	123
Lampiran 22. Uji one-way ANOVA yang dilanjutkan dengan post-hoc LSD ekspresi E2F sel HeLa.....	124
Lampiran 23. Perhitungan ekspresi p53 sel CaSki, mean replikasi 1-4.....	124
Lampiran 24. Uji Kruskal-Wallis, dilanjutkan post-hoc pairwise comparisons meng- gunakan uji Mann-Whitney dengan koreksi Bonferroni ekspresi p53 sel CaSki.....	125
Lampiran 25. Perhitungan ekspresi E2F sel CaSki, mean replikasi 1-3.....	125
Lampiran 26. Uji one-way ANOVA yang dilanjutkan dengan post-hoc LSD ekspresi E2F sel CaSki.....	125
Lampiran 27. Persetujuan etik penelitian.....	127